FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N° 400

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Maurice BAYER

né le 16 mars 1939 à PARIS 9e

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 23 mai 1969

LA MALADIE

DE NELATON VELPEAU PAGET

Président : Monsieur VIC. DUPONT, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0064

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Maurice BAYER

né le 16 mars 1939 à PARIS 9e

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 23 mai 1969

LA MALADIE

DE NELATON VELPEAU PAGET

Président : Monsieur VIC. DUPONT, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), lliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), ste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme .), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), reau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), delièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges **BROUET**

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel **BARGETON**

2e ASSESSEUR . . . . . Jean **GOSSET**

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
omie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
omie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
himie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
ie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
gie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
hysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
érologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
tique fondamentale	LEJEUNE (J.)
logie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
biologie.	FASQUELLE (R.)
riologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.
ique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
lque endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
ique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
ique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
ique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
ique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
ique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
ique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
iques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
iques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
iques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
iques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
iques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
iques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
iques médicales — —	CONTE (M.)
iques médicales — —	KOURILSKY (R.)
ique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
ique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
ique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
éiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
ique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
ique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
ique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
ique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
ique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
ique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
ique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
ique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
à titre personnel		BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (S.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père

A ma mère

A ma soeur
In Memoriam

A ma grand mère

A Monsieur le Professeur VIC DUPONT
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre considération très respectueuse.

A Monsieur le Docteur Régis THIERREE
Professeur au Collège de Médecine
Radiologiste des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous fournir le sujet de cette thèse et nous éclairer de ses précieux conseils. Qu'il sache nos sentiments de reconnaissance et la nature filiale de notre respect.

A Monsieur le Docteur J.P. DESPREZ-CURELY
Radiologiste des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous aider de ses conseils et contribuer à l'iconographie de cette thèse. Qu'il veuille bien accepter nos remerciements et nos respectueux sentiments.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

A Monsieur le Docteur CARTEAUD

A Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY

A Monsieur le Professeur DEGOS

A Monsieur le Professeur FEVRE

A Monsieur le Professeur JUSTIN BESANÇON

A Monsieur le Docteur H.P. KLOTZ

A Monsieur le Professeur KOURILSKY

A Monsieur le Professeur LEGER

A Monsieur le Professeur MOLLARET

A Monsieur le Docteur PELLERIN

A Monsieur le Professeur PEQUIGNOT

A Monsieur le Docteur THOYER ROZAT

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur Pierre GRENET

Monsieur le Docteur Henri LESTRADET

Monsieur le Docteur Jacques SIARDET

Monsieur le Professeur Gabriel LAURENCE

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Docteur Henri DIRIART

Monsieur le Docteur Jean POUJOL

A mes amis

le Docteur Jean BLESTEL

le Docteur Jean-Pierre BARTHEL

le Docteur Philippe BERNET

INTRODUCTION

L'affection dite "maladie de PAGET du sein" a tout d'abord été décrite par NELATON puis par VELPEAU, avant que PAGET n'en donne en 1874 une description clinique complète.

Deux aspects doivent amener au diagnostic : d'une part une lésion dermique du mamelon, de type eczématiforme, d'autre part une lésion cancéreuse du sein qui dans un stade avancé ne se distinguera plus des autres cancers de la glande mammaire.

L'individualisation de la maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET doit se faire à un stade précoce. Mais, à ce stade, la clinique est souvent soit muette, soit peu précise. C'est dire l'importance des examens complémentaires :

- anatomopathologique d'une part
- radiologique d'autre part

. Sur le plan anatomopathologique, la méthode des "empreintes", facile à réaliser et volontiers acceptée par la femme, permet soit de reconnaître les cellules malignes, soit d'offrir un résultat douteux au point de faire demander une étude histologique après biopsie.

. Sur le plan radiologique, la mammographie, complétée éventuellement par la galactographie peut ,dès le début, montrer des signes de malignité: microcalcifications surtout aréolaires et, à un stade plus avancé, de visualiser une tumeur mammaire et d'en décrire les caractéristiques radiologiques de malignité.

C'est essentiellement au début de la maladie que la galactographie revêt de l'importance. Les modifications morphologiques des canaux galactophores peuvent déjà emporter la conviction diagnostique.

Dermatose précoce associée à un cancer profond, secondaire dans le temps, ainsi se présentait la maladie aux yeux de PAGET. Depuis le problème se pose quant à l'étiopathogénie de cette affection :

- cancer de la peau doué d'un glandulotropisme et allant coloniser le sein

- cancer glandulaire doué d'un dermatotropisme, responsable de la lésion cutanée
- affection cancéreuse du sein dont le polymorphisme est responsable de la lésion cutanée, de l'atteinte des galactophores puis des masses tumorales profondes

De toute façon, la lésion eczématiforme du mammelon ne doit pas faire oublier que la maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET reste une affection cancéreuse et que, dès lors, le praticien doit s'attacher à un diagnostic précoce, imposant rapidement une sanction thérapeutique, en fait chirurgicale.

Médecin-praticien, dermatologue, anatomo-pathologiste, radiologue, chirurgien, tous doivent s'imprégner de la notion que face à la maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET, ils pratiquent la carcinologie.

HISTORIQUE

C'est en 1874 au Saint Bartolomew's Hospital de Londres que sir James PAGET décrivit "une curieuse maladie du mamelon, se manifestant par une sorte d'eczéma, lequel précède de deux ans environ un cancer de la glande mammaire à type de squirrhe, lequel est sans rapport avec la peau malade et qui siège dans la glande sous jacente".

A dire vrai, il ne s'agissait pas là de la première description de cette affection. Il semble que ce soit, il y a 130 ans, Auguste NELATON qui, en 1839, dans sa thèse d'agrégation, signala pour la première fois l'association à des temps différents d'un eczéma mamelonnaire et d'un cancer mammaire. Mais cette observation n'eut pas plus de retentissement que celle qu'en donnait Alfred VELPEAU en 1854 dans son traité des maladies du sein.

Si l'on veut respecter l'ordre chronologique de parution, il nous faut donc nommer cette affection Maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET. Cette appellation aurait en outre l'avantage d'éviter toute confusion avec l'ostéopathie dite, elle aussi, Maladie de PAGET.

Sept années après la description de PAGET, G. THIN, émettait l'opinion que la lésion eczématiforme du mamelon était secondaire à un carcinome du sein, et non pas antérieure d'environ deux ans à ce carcinome.

Cette double polarité, dermatologique d'une part, carcinologique d'autre part, de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET allait, et va encore, faire naitre de nombreuses hypothèses à propos de sa pathogénie, non seulement de la part des cliniciens, mais surtout de la part des anatomopathologistes.

C'est DARIER, qui le premier en 1889, observa dans les lésions cutanées du mamelon, la présence d'éléments anormaux que tout d'abord il décrivit comme des coccidies, avant de les interpréter comme des cellules malpighiennes isolées. PAUTRIER refusa cette interprétation. Pour lui la cellule décrite par DARIER n'était pas une cellule malpighienne transformée, mais une cellule néoplasique invasive. C'est aussi l'interprétation qu'allait en donner MASSON.

Quoi qu'il en soit ces cellules, qui, par facilité d'esprit, reçurent abusivement, le nom de cellules de PAGET, se distinguent sur le plan histologique des cellules voisines par leur taille volumineuse la présence de vacuoles riches en glycogène et contenant parfois de la mélanine, enfin par la présence d'un noyau monstrueux.

Cette cellule, qui est unanimement reconnue comme caractéristique de la maladie, devrait en toute logique être appelée cellule de DARIER-PAGET.

ETUDE CLINIQUE

Affection de la glande mammaire, la maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET, est, quasi exclusivement une maladie féminine. SARASON en 1952 en rapporte 5 cas chez l'homme, auxquels s'ajoutent les cas décrits par : FRIEDRICH en 1956, par ROUSSET et COUDERT en 1957, par BURDICK et collaborateurs en 1965. Maladie de la femme donc, et plus spécialement de la femme ménopausée. Ce n'est, en effet, qu'exceptionnellement que l'on peut en rencontrer un cas chez une jeune fille de 16 ans (cas rapporté par HARTKOPF et SEILER) ou comme dans l'observation de ODDO et Martin LAVAL un cas associé à une grossesse.

La maladie va débuter insidieusement, très progressivement à tel point que certains auteurs ont pu décrire comme des formes de début, des cas associant l'eczéma mamelonnaire, la tumeur mammaire et des adénopathies satellites.

La quasi totalité des observations publiées, à commencer par celle de PAGET, font état d'un eczéma mamelonnaire évoluant en moyenne depuis 18 mois à 2 ans.

Pendant cette période, soit par insouciance de la femme qui ne consulte pas, soit par manque d'information du médecin, le diagnostic n'est pas porté.

Le traitement empirique, purement dermatologique, laissera du même coup évoluer la néoplasie. Ainsi s'explique que lors d'un premier examen il soit possible de trouver une maladie de NELATON VELPEAU PAGET à un stade avancé. La notion de temps perdu, si habituelle en matière oncologique s'explique sur le plan psychologique par le fait que la femme si volontiers informée en matière de cancer du sein, n'intègre en réalité dans ce sens que son sein glandulaire et non son mamelon cutané.

En fait, il semble qu'en regard de cette affection, qui est une affection cancéreuse, l'on soit en droit de décrire quatre stades évolutifs.

Le premier stade : est le stade eczématoïde mamelonnaire. Les lésions toujours unilatérales, et c'est là une des caractéristiques de la maladie, sont encore strictement localisées au mamelon.

Si, parfois, la maladie est découverte lors d'un examen systématique, dans d'autres cas, des signes fonctionnels peuvent inquiéter la femme et l'amener à consulter. Il s'agit de prurit, de picotements, de sensation de brûlure, toujours de siège mamelonnaire.

Plus fréquemment, il existe un écoulement mamelonnaire, séreux ou séro-hématique par grattage, qui se manifeste par une petite tache sur le soutien-gorge.

A ce stade initial, l'examen clinique va montrer une minime lésion croûtelleuse de siège strictement mamelonnaire, qui ne peut être parfois mise en évidence que par un examen à la loupe.

Cette lésion eczématoïde est alors de la taille d'une tête d'épingle. Elle pourrait en imposer dans un autre contexte pour une croûte de secrétion lactescente, si banale même durablement après allaitement, ou encore pour une croûtelle de folliculite ou de séborrhée. Cette croûtelle, grisâtre, adhérente parfois, se reformant sitôt détachée, peut fort bien passer inaperçue ou encore être considérée comme un eczéma croûtelleux banal.

Outre ces formes à minime lésion croûtelleuse, on trouve d'autres fois une petite végétation papillaire kératosique, et plus rarement une petite tache erythémato-squameuse brillante.

Devant de telles lésions le diagnostic d'eczéma banal, est alors porté dans la grande majorité des cas, ceci d'autant plus qu'à ce stade, le reste de l'examen purement clinique est négatif. Nulle tumeur palpable, nulle adénopathie, pas de signes évoquant la malignité locale, régionale ou générale.

Dans la quasi totalité des observations rapportées, le diagnostic de maladie de NELATON VELPEAU PAGET n'a été porté que tardivement, après un traitement d'une à deux dizaines de mois, par des pommades, des crèmes anti-eczémateuses. Pourtant dès ce stade des examens complémentaires pourraient orienter le diagnostic et permettre éventuellement un traitement de cette lésion maligne à minima ; mamelonnectomie simple sans mammectomie importante et, comme devant toute néoplasie, permettrait dès lors que le traitement aurait été précoce de porter un bien meilleur pronostic.

Ces examens sont essentiellement :

- les empreintes, ou déjà à ce stade, un cytologiste averti reconnaitra les cellules de DARIER-PAGET,
- la mammographie d'autre part, complétée, s'il existe un écoulement mamelonnaire ou si les clichés sans préparation laissent subsister

un doute, par une galactographie.

C'est dans ce stade I, qu'il faut classer la très intéressante observation rapportée par DUPERRAT, de SABLET et MASCARO.

L'interrogatoire révèlait des signes fonctionnels, à type d'écoulements mamelonnaires qui n'étaient apparus que depuis 15 jours environ.

L'examen clinique montrait une croûtelle brunâtre, strictement localisée au mamelon et dont la taille n'excèdait pas 30 mm2.

Pourtant dès cette époque la mammographie montrait un cancer profond et l'examen histologique, après exérèse chirurgicale, confirmait le diagnostic de maladie de NELATON VELPEAU PAGET.

Le deuxième stade : correspond à une évolution plus prolongée. Il se manifeste par une lésion unilatérale croûtelleuse de plus grande superficie, et cette fois organisée. La croûtelle atteint la taille d'une lentille, elle n'est plus sessile. Après grattage au vaccinostyle on découvre sous la croûte une lésion érosive. Il existe alors soit une excoration, soit une exulcération, soit, parfois, une ulcération qui, sur le plan dermatologique, peuvent en imposer pour un cancer basocellulaire.

Le diagnostic, devant de telles lésions, dermatologiques, peut alors être suspecté. Pourtant à ce stade II le reste de l'examen clinique du sein est négatif. Aucune masse palpable, aucune adénopathie suspecte.

Au troisième stade : mais hélas trop tardivement, le diagnostic clinique est évident. Le mamelon est le siège d'une lésion érosive qui le déforme, parfois le déborde ; les bords de la lésion sont réguliers, surélevés en bourrelets avec parfois présence de télangiectasies ; après décapage on voit de larges plaques rouges d'aspect bigarré non homogène.

Mais si l'aspect dermatologique à ce stade est bien proche de celui du stade II, avec cependant une extension et une aggravation des lésions, ce troisième stade va se caractériser par l'apparition, au palper du sein, d'une nodosité, de consistance ferme, ou franchement dure, ligneuse, située en profondeur, plus volontiers dans la partie externe.

C'est cette nodosité qui apparaitra à la mammographie comme une image stellaire densifiée, tranchant sur le fond clair d'un sein

d'involution graisseuse habituelle à l'âge d'atteinte des patientes.

Le quatrième stade enfin peut être considéré comme un stade dépassé. Le tableau clinique est alors bien proche de celui de la mastite aiguë carcinomateuse avec un sein pris dans son ensemble montrant un capiton, laissant percevoir au palper, dans sa profondeur, une ou plusieurs masses dures, ligneuses souvent, de gros volume (Fig. 4).

De plus il existe - signant la maladie de NELATON VELPEAU PAGET une érosion monstrueuse tant du mamelon que de l'aréole voire même de la région péri-mamelonnaire. Y. BUREAU rapporte un cas où la plage érosive atteignait une douzaine de centimètres de diamètre.

Ce stade se caractérise par l'apparition d'adénopathies satellites. Elles existeront principalement au niveau du ganglion retropectoral du creux axillaire, mais aussi pourront être repérées au niveau du creux sus-claviculaire (ganglion de TROISIER) enfin même au niveau des ganglions médiastinaux.

L'extension métastasique peut dépasser le stade des ganglions et l'on pourra alors retrouver des métastases osseuses voire viscérales.

A ce stade, la maladie de NELATON VELPEAU PAGET perd son autonomie pour rejoindre le groupe des "cancers du sein évolués".

L'ANATOMO PATHOLOGIE

La glande mammaire est une glande multilobulée. De chaque lobule part un canal excrétoire ; les canaux se rejoignent en galactophores principaux qui viennent déboucher, isolément, à la surface du mamelon. Avant que cet abouchement ne se fasse, le canal galactophore se dilate pour former le sinus lactifère. Plus rarement, tous les galactophores principaux se rejoignent avant le sinus pour s'ouvrir à l'extérieur par un pore unique.

La structure histologique des canaux montre deux assises cellulaires : l'assise externe est formée de cellules aplaties, de nature myo-épithéliale, et l'assise interne qui est un simple épithélium polyédrique.

L'HISTOLOGIE :

Si, au tout début de la maladie, une biopsie mamelonnaire est pratiquée, on trouvera à l'examen microscopique un épiderme hypertrophié, hyperacanthosique et qui s'accompagnera d'une papillomatose. Souvent l'épiderme sera recouvert de squames orthokératosiques et parakératosiques. Plus tard, la maladie poursuivant son évolution, on assiste à une modification de la structure de l'épiderme : celui-ci s'atrophie progressivement pour aboutir à des exulcérations saignantes.

C'est dans l'épiderme que l'on retrouvera les cellules de DARIER-PAGET. Dans le derme sous jacent on trouvera un infiltrat inflammatoire banal.

Les annexes cutanées seront tout d'abord normales. Ce n'est qu'à un stade plus avancé de la maladie, que l'on trouvera des cellules de DARIER-PAGET, d'abord dans les follicules pilo-sabacés puis enfin dans les glandes sudoripares.

Dans la maladie de PAGET cutanée extra-mammaire, c'est dans les follicules piolo-sébacés et les glandes sudoripares que vont apparaître d'emblée les cellules de DARIER-PAGET. En fait, il est logique de considérer que la "maladie de PAGET extra-mammaire" n'est qu'une

forme topographique de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET. La parenté histologique, embryologique et en partie physiologique des glandes sudoripares et des lobules galactophoriques, plaide en faveur de cette hypothèse, désormais communément admise.

D'ailleurs qu'il s'agisse de forme mammaire ou extra-mammaire, le diagnostic histologique reposera sur la découverte de la cellule de DARIER-PAGET.

C'est une cellule qui se distingue des cellules malpighiennes voisines par son protosplasme clair, souvent abondant.

La cellules de DARIER-PAGET est arrondie ou polyédrique, parfois cependant elle est déformée par le tissu malpighien voisin. Elle contient un noyau arrondi, volumineux, vésiculeux.

Il n'existe pas de tonofibrilles, et la cellule de DARIER-PAGET est dépourvue de ponts d'union avec les autres cellules.

Les caractères de malignité de telles cellules peuvent s'affirmer sur les noyaux qui sont volumineux, monstrueux parfois et de forme irrégulière. Ces noyaux hyperchromatiques, sont souvent plurinucléotiques ou encore contiennent un ou deux nucléoles volumineux.

Dans d'autres cas, les cellules de DARIER-PAGET sont polynuclées, mais dans tous les cas le rapport nucléo-plasmatique est augmenté.

Les cellules de DARIER-PAGET adoptent dans l'épiderme une disposition variable :

- souvent éparses dans tout l'épiderme, elles sont en général plus nombreuses en profondeur, pouvant aller jusqu'à dessiner une couche discontinue
- dans d'autres cas les cellules apparaissent soit isolées, soit groupées en amas pleins.

Il semble que l'on puisse établir une relation entre le stade de la maladie et l'abondance des cellules de DARIER-PAGET. Au tout début, il n'existe que quelques cellules néoplasiques, éparses dans l'épiderme puis au fur et à mesure de l'évolution pathologiques, les cellules sont de plus en plus nombreuses et se groupent en amas.

L'étude anatomo-pathologique de l'épithélioma intra-galactophorique a donné lieu à de nombreuses interprétations.

Déjà en 1881, THIN mettait l'accent sur la procession de l'épithélioma intra galactophorique par rapport à l'atteinte dermique. Pour lui, les cellules de PAGET sont des cellules épidermiques qui ont subi une altération sous le coup de lésions irritatives, ces lésions

étant elles-mêmes dues à un épithélioma intra-galactophorique sous jacent.

En 1927 MUIR donne une autre interprétation. Pour lui l'épithélioma intra galactophorique est un épithélioma spécial à la maladie de PAGET.

Il montre que les galactophores contiennent de grandes cellules à noyau volumineux,vésiculeux et hyperchromiques avec de gros nucléoles. A ces signes s'ajoutent parfois des atypies nucléolaires, parfois aussi des mitoses. Cet épithélioma tire son originalité, toujours selon MUIR, du fait que les cellules épithéliomateuses s'insinuent entre les deux couches épithéliales normales qui bordent normalement les gros canaux galactophores.

Dès lors, la particularité de la maladie de PAGET est un envahissement intra-galactophorique sans rupture des parois. Cet envahissement ne s'étend qu'exceptionnellement en profondeur dans les acini ou en dehors de ceux-ci, par contre l'envahissement superficiel est de règle, et colonise alors l'épiderme.

Pour MUIR les modifications les plus précoces se voient dans les galactophores les plus larges, et tout spécialement dans les sinus ampullaires du mamelon.

Cette constatation anatomopathologique rejoint, nous le verrons les données radiologiques.

Ainsi donc, les cellules néoplasiques se trouvent elles infiltrées entre les deux assises épithéliales, qui restent normales, du galactophore jusqu'au stade de cancer dépassé.

L'aspect observé serait dû à un accroissement intra-épidermique de cellules épithéliomateuses glandulaires. MUIR conclue alors que le point de départ de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET est un épithélioma des galactophores supérieurs pouvant être multicentrique. Cependant, ce point de départ est le plus probablement localisé à l'orifice cutané des galactophores.

L'épithélioma progresse ensuite par voie intra épithéliale aussi bien dans les acini que dans l'épiderme.

L'opinion d'INGLIS, que l'on oppose classiquement à MUIR, nous parait en fait bien proche, et en relisant les deux auteurs, l'on voit que la grosse différence, pour ne pas dire l'unique, réside dans le fait que pour INGLIS, le développement n'est pas multicentrique, mais unicentrique.

Par contre, DARIER et CIVATTE (en 1928) interprétent d'une façon totalement différente l'épithélioma intra galactophorique. Pour ces auteurs il s'agit d'un cancer de type dermique, les galactophores dilatés

sont de type dyskératosique, gardant les caractéristiques des cellules du corps muqueux de MALPIGHI d'où elles proviennent. Elles ne diffèrent de ces cellules que par leur absence de pont d'union.

La jonction embryologique est acquise entre deux dérivés ectodermiques.

Ce sont surtout les auteurs étrangers (DOCKERT et HARRINGHON SIRTORI, VERONESI et RABOTTI) qui donnent du cancer intra galactophorique une interprétation originale en assimilant l'aspect histologique de l'épithélioma intra-galactophorique de la maladie de PAGET avec un type de cancer intra-canaliculaire décrit en 1924 par BLOODGOOD sous le nom de Comédocarcinome. Enfin GESCHICKTER, fait de l'épithélioma intra-galactophorique de la maladie de PAGET un épithélioma à cellules intermédiaires. Certes, dans les épithéliomas à cellules intermédiaires, l'aspect anatomopathologique est identique à celui de la maladie de PAGET. On y retrouve l'aspect épidermoïde, la prolifération maligne située juste sous le mamelon. Mais l'aspect clinique de telles maladies est loin de celui de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET :

- Il n'existe pas le plus souvent de lésions eczématiformes du mamelon.
- Les malades sont d'un âge plus jeune.
- Enfin l'évolution d'un tel épithélioma est rapide.

Dans la maladie de NELATON VELPEAU PAGET, a côté des modifications intra-galactophoriques, se trouvent encore des modifications du tissu périgalactophorique. On y note, tout particulièrement, la continuité de l'infiltrat lymphoplasmocytaire dermique le long des galactophores.

Parfois il existe un stroma épaissi avec sclérose collagène dense. Cette sclérose, qui, au début, n'intéresse qu'une partie de la circonférence du galactophore, va aller en s'accroissant entourant de plus en plus le galactophore et au stade final il existe une sclérose de la lumière qui est totalement oblitérée. D'où l'assimilation possible avec le comédocarcinome.

HURIEZ et collaborateurs insistent sur ce point estimant que les calcifications visibles à la radiographie correspondent à une fibrose péri-galactophorique oblitérante calcifiée.

Même dans les cas d'évolution prolongée de la maladie, l'étude anatomopathologique de l'épithélioma infiltré n'offre qu'un intérêt relatif. Soit que l'on trouve un épithélioma assez limité, soit au contraire que l'on soit en présence d'un épithélioma de type nettement infiltrant, et qui dans ce cas est strictement semblable aux autres épithéliomas mammaires.

Dans d'autres cas, on peut retrouver un envahissement épithéliomateux périgalactophorique, s'expliquant alors par la rupture d'un galactophore.

Enfin, il arrive de rencontrer des cellules épithéliomateuses isolées dans le derme superficiel, ou encore groupées dans les lymphatiques dermiques. Une telle infiltration des lymphatiques est le signe d'une tumeur infiltrante profonde.

L'étude anatomo-pathologique des métastases de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET est elle aussi d'un médiocre intérêt. On sait la lymphophilie de ce cancer. En cas d'adénopathie néoplasique le ganglion ne montre à l'étude histologique qu'un aspect d'épithélioma indifférencié. Jamais à notre connaissance on n'a pu y mettre en évidence de cellules de DARIER PAGET.

En conclusion l'aspect pratique de l'anatomopathologie est de mettre l'accent sur le contraste qui existe entre la clinique - le plus souvent muette au début - et l'aspect anatomique, au même instant formel.

Déjà en effet, un grand nombre de canaux galactophores est envahi, très souvent il existe un épithélioma infiltrant et parfois même on retrouve de petits ganglions néoplasiques.

C'est dire l'importance qu'il y a à faire pratiquer précocément au moindre doute, et une mammographie et une étude anatomopathologique : soit histologique après biopsie, soit cytologique par la méthode des empreintes.

LA CYTOLOGIE

Probablement pratiquée pour la première fois en 1951 par EISEN et TAFT, l'étude cytologique du sein pagétique, a été depuis complétée par TZANCK puis par VERONESI. Tout récemment (1967) TEMIME et collaborateurs mettaient l'accent sur l'importance et l'efficacité d'une telle méthode.

Un des nombreux avantages des empreintes se manifeste au point de vue psychologique. Le mot "biopsie" a désormais mauvaise presse dans le grand public. Bien des femmes savent que si leur médecin demande un tel examen, ce n'est pas sans arrière pensée. Non seulement ces femmes vont elles être hantées par l'idée du cancer, mais de plus d'un cancer féminin, frappant un organe chargé de symbole : le sein.

Dans son ouvrage "les maladies du sein" Ch. GROS insiste beaucoup sur la valeur symbolique du sein, sur l'importance qu'il revêt aux yeux de la femme ... Importance dont il est bien difficile à l'homme

de prendre totalement conscience.

Le caractère anxiogène d'une biopsie du mamelon, est certes connu des praticiens. Dès lors, ceux-ci temporisent, se persuadent eux-mêmes qu'il peut s'agir d'un simple eczéma, essayent en conséquence une thérapeutique locale à visée dermatologique, au total il est perdu ainsi un temps précieux dans l'établissement du diagnostic et donc de la thérapeutique.

La méthode des empreintes peut, à l'opposé, être considérée comme strictement ananxiogène. La femme ne s'y refusera pas, acceptera même, s'il en est besoin, de répéter l'examen. Elle estimera normal que l'on examine la sérosité qui tache son soutien gorge, et l'expérience prouve qu'elle cherchera d'abord à savoir quel est le "microbe" responsable.

Ainsi l'anxiété n'existera pas, ou revêtira l'aspect d'une curiosité habituelle devant n'importe quel examen paraclinique. Le retentissement psycho-émotif de la biopsie à visée cancérologique n'existera jamais.

Dès lors, il sera aisé de prescrire un examen cytologique à la moindre suspicion de maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET.

La technique cytologique consistera alors à réaliser des étalements, qu'il sera bon de répartir sur 6 lames environ, le prélèvement se fera le plus souvent en appliquant la lame directement sur la lésion. Celle-ci ayant été préalablement nettoyée. L'étalement sera ensuite réalisé avec suffisamment de douceur pour ne pas altérer ou disséminer les cellules recueillies (TEMIME). Cette cytologie d'expression nécessite une certaine habitude.

La fixation-coloration de ces lames se fera ensuite suivant les techniques classiques : de PAPANICOLAOU d'une part, de MAY-GRUNWALD et GIEMSA d'autre part, de HOTCHKISS MAC- MANUS enfin. Il sera utile pour l'examen de comparer par la suite ces trois jeux de lames.

Diverses cellules seront alors observées :

- d'abord des cellules normales, sans aucun caractère de malignité : ce sont surtout les cellules épidermiques, aux différents stades de leur kératinisation. Ce sont aussi les cellules provenant des conduites galactophoriques, à cytoplasme vacuolisé dont il faudra apprécier le rapport nucléo-plasmatique.
- ensuite des cellules inflammatoires d'origine dermique formant ce qu'il est convenu d'appeler la stroma-réaction : ce sont aussi des cellules sanguines : lymphocytes et plasmocytes.
- enfin, ce sont les cellules néoplasiques à cytoplasme acidophile,

dont les limites sont floues et qui fréquemment contiennent des vacuoles. Surtout l'étude du noyau va permettre de reconnaitre les caractères de malignité. Gros noyau (ce qui implique une augmentation du rapport nucléoplasmatique) irrégulier, hyperchromatique.

Les nucléoles volumineux seront très nettement reconnus sur la coloration par la méthode de MAY GRUNWALD-GIEMSA.

Dans d'autres cas, la malignité sera affirmée devant des cellules polynucléées, ou devant la présence de noyaux mitotiques.

A côté de ces figures classiques, d'autres éléments cellulaires peuvent se rencontrer, et TEMIME décrit "Des cellules arrondies, avec un cerne basophile plus foncé" qui ne sont pas sans rappeler les cellules à manteau de type dyskératosique.

En dépit des diverses lames examinées, en dépit même de l'expérience du cytologiste, la méthode des empreintes ne peut à elle seule suffire.

Nombreux sont les auteurs qui insistent sur le fait qu'un examen cytologique négatif ne doit pas faire rejeter un diagnostic qu'évoquait la clinique ou la radiologie, et TEMIME propose cette méthode comme première étape du diagnostic définitif, lequel le plus souvent reposera sur un examen histologique d'une biopsie préopératoire.

Mais, même si la certitude du cyto-diagnostic n'est pas absolue, cet examen facile à réaliser, volontiers accepté par la femme, et qu'il est simple de renouveler doit, avec la mammographie, être l'un des deux impératifs de routine.

RADIO-DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE NELATON VELPEAU PAGET

REMARQUE : ce chapitre ne pourra emprunter la division utilisée plus haut au cours de l'étude clinique de la maladie, car il est impossible de dissocier radiologiquement une période de début suivie des autres stades de l'évolution.

En effet, il revient au radio-diagnostic (mammographies et galactographies) de témoigner bien souvent au tout début clinique, des signes formels de malignité ; autant dire que lors de la constatation de lésions cliniques plus développées, souvent déjà fort suspectes, les constatations radiologiques deviennent encore plus flagrantes concernant cette démonstration de malignité.

TECHNIQUE

Après les 4 clichés de débrouillages sans compression, leur développement et leur étude extenporannée, il est souvent indispensable de reprendre des clichés localisés en variant les constantes, et en se rappelant que contrairement à la radiologie classique, du fait de l'absence d'écrans on doit diminuer le temps de pose quand on localise (Henri DESGREZ).

La perception de l'image radiologique mammaire est la plus nuancée de toutes les images radiologiques sur le vivant. L'établissement d'une dissociation entre les divers constituants très hérérogènes de la glande pour mettre en évidence leurs relations au sein d'un organe, donne au radiologiste une position privilégiée entre le généraliste, le gynécologue, le chirurgien et l'anatomo-pathologiste. A remarquer que l'anxiété des patientes au cours de cet examen nécessite de se surpasser.

. Notion de densité optique : l'échelle des densités à analyser au négatoscope est fonction du noircissement du film, compromis entre les constantes utilisées. Pour le sein, le pincement entre ces rapports extrêmes varie de 1 à 1,5, alors que par exemple pour thorax et rachis l'option varie de 1 à 3 et de 1 à 6.

. Bas-voltages et tubes spéciaux : le contraste ne peut être chipé que pour une certaine plage de longueur d'onde émise par le tube dans les

bas-voltages, sans excès cependant en raison du voile de diffusion. On a été ainsi amené à passer de 40 à 30, puis 25 kilovolts, devant abaisser d'autant la distance focus-plaque. Avec un appareil ordinaire, il est impossible de réaliser une incidence de face cranio-podale du sein, à moins de 75 cm sans supprimer le centreur lumineux. La saillie du trapèze nous laisse à 35 ou 40 cm avec des focus excentrés. Par voie de conséquence, aux très bas voltages, intervient la filtration d'aluminium à la sortie du tube, dont la suppression est une responsabilité qui peut devenir pénale compte tenu de la prise de risque d'agression cutanée. Les constructeurs ont été ainsi amenés à offrir des tubes avec anodes tournantes au tungstène et faible filtration d'aluminium (0,8) sans centreur lumineux mais avec une série de cônes localisateurs.

Les recherches plus poussées des techniciens ont fait intervenir plusieurs notions nouvelles :

- tubes à foyer fin (1 à 1,2 mm) qui, pour des raisons de charge thermique, ont fait exclure les foyers ultrafins de 0,3 mm.
- anodes fixes : elles deviennent préférentielles aux bas voltages en raison d'un rayonnement parasite extra-focal des anodes tournantes : en raison d'une certaine vibration, "flou de mouvement", des longs temps de pause ; en raison d'une détérioration plus rapide de l'anode, étant bien connu que ce n'est pas la tension qui détériore un tube mais l'élévation des milli ampères-seconde.
- anodes fixes à puits de molybdène, avancées dès lors en raison d'un monochromatisme particulièrement adapté au sein et obtenu à 35 kilovolts. La filtration de Molybdène quinze fois moindre que celle de l'aluminium permet de jouer entre les trop petites longueurs d'ondes néfastes aux plans cutanés, et les plus élevées néfastes aux contrastes.
- disparition, par opposition aux tubes de tungstène utilisés à 25 kilovolts, de l'astreinte de filtrer un polychromatisme d'émission de façon non sélective, c'est-à-dire d'abaisser le rendement en augmentant le débit d'unités roentgen. Conclusivement à ce paragraphe on utilise trois à huit fois moins d'énergie dans le tube, ce qui assure sa durée et la reproductibilité des images. Un indicateur de technique opératoire (J.S. RENARD, division X. RAY, KODAK-PATHE) permet le contrôle de cette reproductibilité dans le temps.

. Films sans écrans : Ils éliminent déjà le flou de l'écran qui intervient dans la netteté du contour (flou photographique dû au grain des écrans). Ce n'est qu'avec un film sans écrans qu'on pourra rechercher les microcalcifications. Les lois physiques ont montré en outre qu'avec les films sans écrans la perceptibilité d'un détail croît avec la densité optique. En effet, si un détail introduit une différence de 5 % dans l'intensité du faisceau émergeant, cette différence double entre un noircissement 1 et un noircissement 2 (J. DUTREIX).

Ce pourcentage varie linéairement pour les films sans écrans, alors que pour les films avec écrans si ce contraste-image est en valeur absolue plus élevé, il ne l'est que dans une gamme de densité photographique mal adaptée à l'étude du sein. Pour des densités optiques particulièrement élevées donc particulièrement informatrices dans le cas envisagé du sein, ce même contraste continue à croître pour les films sans écrans alors qu'il s'affaisse pour les films avec écrans renforçateurs.

. Le double film : les difficultés de saisir toutes les informations contenues dans le cliché ont amené soit à la lecture au spot d'une surface réduite, soit à une double exposition réalisant donc deux clichés et distribuant deux doses de rayons X. Le double film est constitué sous pochette étanche d'un film simple relié en deux le long d'une charnière formée par une ligne de découpe rectiligne comprenant les réserves de coupes qui permet aux deux demi-films de rester solidaires l'un de l'autre. On obtient ainsi deux images légèrement différentes en valeur photographique, l'une de l'autre, l'inférieure ayant été filtrée par la précédente. Ces deux images se trouvent en superposition parfaite chaque fois que le film est replié. Il est clair que ce double film multiplie sensiblement par deux la latitude d'enregistrement des informations radiologiques ; l'image obtenue par superposition a une densité équivalente à celle obtenue sur un seul film deux fois plus rapide : diminution de la durée d'exposition, des doses reçues par la patiente, diminution de la granulation qui serait celle d'un film plus rapide ; enfin augmentation de la sûreté d'interprétation : nous rappellerons les artefacts créés artificiellement et qui, si l'on a qu'un seul film apportent un doute qui ne peut être levé qu'en prenant un nouveau cliché. Le même artéfact s'il existe sur les deux films ne peut se reproduire rigoureusement au même endroit.

. Révélateurs particuliers de développement

En uniformisant l'aspect photographique du fond glandulaire d'un sein, les révélateurs à contraste modéré font ressortir les variations du contraste-image dans les plages extrêmes du noircissement (faible et excessif) par rapport à un révélateur standard qui analyserait par contre mieux le fond glandulaire en ses détails.

Procédés de contraste : la modification de la sensation de contraste dérive de l'interprétation de la loi de WEBER-FECHNER qui conduit à admettre que la sensation de contraste entre deux luminances est proportionnelle à leur différence relative. Jean DUTREIX rappelle que dans le cas précis des hautes densités optiques qui est celui du sein, cette loi ne s'applique pas correctement. Intervient alors le développement de lois physico-psychologiques dont la conclusion pratique débouche sur la nécessité pour la lecture des clichés de retrouver les plus anciens nagatoscopes, diaphragmables et à luminance variable du rhéostat.

. Accentuation des contrastes

Le logétron est une adaptation des techniques d'étude des photographies anciennes. L'analyse au microspot par une machine d'une image, apporte au niveau des variations de contraste une amplification de l'intensité de cette variation avec back-effet jouant une fois sur le positif d'un négatif usuel puis inversement de ce positif au négatif final. L'aspect évoque celui des anciens anaglyphes où l'on décelait imperceptiblement un négatif et un positif superposés. Le rendu final différé de cet appareil coûteux a néanmoins des avantages : la reproduction à l'imprimerie des documents et de détails infiniment petits, tels les microcalcifications, est plus aisée. A noter que certains sujets n'ont pas la vision logétronique comme d'autres n'ont pas la vision stéréoscopique.

Le contretype : il élargit optiquement ce qui est photographiquement inscrit dans le film original. Il a l'avantage de donner un document de grand format et en bonne orientation de comparaison, les clichés de deux seins, faces et profils , ces homologues d'ensemble et localisés pouvant être doublés à volonté de celui des clichés qui doit être agrémenté d'un cerclage ou d'une flèche.

Il augmente les informations dans le sens même des lois physico-psychologiques lorsqu'il fournit en noir et blanc ce qui apparaissait noir sur gris. Le développement en couleur en est un dérivé. Son inconvénient : une manipulation supplémentaire qui favorise la réalisation d'artefacts dont nous avons dit que leur élimination est une condition majeure du diagnostic de microcalcifications.

CASUISTIQUE

Notre intention n'est pas de relater les dernières observations que nous avons eu l'occasion de rencontrer de maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET (6 sur 20 000 examens réalisés en 15 ans) parce que, le radiologiste, étant très souvent considéré comme un technicien pur, une partie de l'observation vient à manquer : la plupart d'entre elles ont eu un déroulement classique :

- femmes de 40 à 55 ans avec soit une lésion cutanée, soit un écoulement, des mammographies révélatrices, un Halsted, une irradiation complémentaire.

Nous décrirons par contre en détail une observation privilégiée pour son évolution (10 ans) ses signes radiologiques et son excellent état pour une sanction chirurgicale limitée (fig. 1 et 2).

- Madame J.R. née en 1920, consulte en 1964. Elle a eu trois enfants nés en 1944 - 46 et 51, et a allaité les deux premiers : aucun trouble des règles.

Depuis 1960, a été porté le diagnostic de maladie de PAGET du sein droit, pour laquelle elle a refusé l'intervention de HALSTED proposée par J.L. LORTAT JACOB. Elle consulte en réalité pour un molymen mammaire qui s'accentue et qui est plus marqué sur le sein gauche ; le sein droit pagétique ne l'inquiète que très modérément, car cliniquement il n'a pas évolué. A l'examen physique, après quatre ans d'évolution, on n'observe pas d'écoulement du sein connu comme Pagétique, mais une minuscule cuticule masquant un pore galactophorique unique : de couleur grisâtre, il donne l'impression d'un sabord de caronade, d'un clapet soulevable.

Mammographie : la comparaison des deux seins semble apporter à droite :

1 - dans le cadran supéro-externe, un triangle de mastose assez régulière sans caractéristiques particulières car il a presque son homologue du côté opposé en moins dense.

2 - dans la région immédiatement rétro-aréolaire de ce même sein des pommelures coalescentes, très denses, remplaçant les linéaments du sein homologue au même niveau. L'une est franchement plus dense, non stellaire.

3 - dans cette région, à la limite de la visibilité, un semis de microcalcifications et 3 grosses calcifications très en profondeur. En ayant soigneusement enlevé la cuticule recouvrant le mamelon et en l'absence de tout écoulement, nous avons eu la chance de pouvoir réaliser une galactographie de principe avec plusieurs clichés en série dont un en expression.

On observe une grosse dilatation galactophorique distale, comme une fossette naviculaire, à laquelle font suite, en remontant plusieurs galactophores très dilatés, à coudure brusque, réalisant parfois un aspect en "branches d'arbre mort" avec des branches désorientées. (fig. 1 et 2)

Sur le plan galactophorique pur, l'aspect rencontré est celui des galactophorites souvent anciennes ou avec hyperplasie épithéliale mais la co-existence de plages de microcalcifications d'une part, au voisinage de segments où la galactographie laisse des vides d'autre part, tout ceci joint aux données classiques sur la maladie de PAGET du mamelon,envisagée avant tout écoulement spontané ou provoqué,ne parait permettre en aucune façon l'abstention chirurgicale et sans doute pas l'intervention limitée qui avait été évoquée antérieurement.

Les clichés ont été précieux pour décider de la technique opératoire à utiliser.

"En fin de compte, j'ai excisé largement la région mamelonnaire avec son aérole et, en profondeur, toute la zône des canaux galac-

tophores. Un autre élément m'a guidé vers cette intervention limitée, c'est l'extrême lenteur d'évolution. En effet, vous devez vous souvenir que cette malade avait vu LORTAT JACOB il y a quatre ans. Celui-ci lui avait proposé l'amputation large, type HALSTED et, d'après les dires de la malade, l'état était resté parfaitement stationnaire". (compte rendu opératoire du Docteur PERGOLA).

"L'examen histologique après inclusion à la paraffine des fragments prélevés lors de l'examen extemporané en salle d'opération confirme les données de l'étude per-opératoire et montre les altérations pathologiques suivantes :

La pièce opératoire soumise à l'examen comportait la région mamelonnaire avec le secteur cutané voisin et le tissu mammaire sous-jacent. Au niveau d'une partie du mamelon, mais surtout au niveau de l'aréole existe, dans l'épithélium, un assez grand nombre de cellules ségrégées parmi les cellules épithéliales et présentant des images cytologiques suspectes avec des anomalies et de rares mitoses. Le derme superficiel sous-jacent montre d'importantes lésions inflammatoires aiguës-subaiguës banales sans aucune formation anormale. L'image est typiquement celle d'une maladie de PAGET.

Les galactophores sont en majorité très ectasiés avec un contenu parfois un peu hématique. Leur image étant celle d'une galactophorite ectasiante, mais l'un d'eux montre un envahissement de sa paroi par des cellules épithéliomateuses avec, à son voisinage, un minuscule foyer d'épithélioma tubuleux infiltré qui est ainsi situé à la base même du mamelon mais en dehors de la glande elle-même. Celle-ci présente de très importantes lésions de mastoses fibrokystique avec des galactophores très ectasiés, mais sans aucune autre image suspecte, et, en particulier, sans le foyer tumoral profond que j'ai jusqu'à présent toujours retrouvé dans les cas de maladie de PAGET et qui est à l'origine du syndrome cutané par glissement de la tumeur au niveau des galactophores". (compte rendu histologique du Docteur Maurice PERROT).

La malade est revue en 1965, 1966 et 1967. Toute la région dense rétro-mamelonnaire a disparu chirurgicalement avec le mamelon ; les 3 grosses calcifications en profondeur sont apparentes ; on doute même de la permanence de quelques unes des plus petites calcifications en 1966 (mais plus ultérieurement). Actuellement la malade va très bien (1969). Au cours de sa ménopause il y a même eu un kyste hyperhormonal passager (1967).

I - DIAGNOSTIC POSITIF

1 - LES CALCIFICATIONS

a) Aspect :

Elle sont toujours de petite taille, mais dans le cas de leur groupement peuvent apparaître plus grosses par coalescence.

Elles peuvent être associées à des calcifications plus grosses banales, bénignes, et aux calcifications connues comme vasculaires, kystiques, adénomateuses.

Rappelons que sur le plan anatomo-pathologique, les calcifications peuvent être créées par une grande variété de processus : nécrose d'ilots cancéreux ou d'amas détritiques, mais aussi après les travaux de MUIR et ceux de HURIEZ, galactocalcose par sclérose entre les deux couches épithéliales du galactophore ou la périphérie de celui-ci. C'est cette galactocalcose sténosante et bientôt oblitérante qui établit le rapprochement avec les comédo-carcinomes.

De toutes façons, la disposition de ces grains de sable évoque l'anarchie familière du cancer.

b) Topographie des calcifications :

. Pour BOURDON et DESPREZ-CURELY, elles siègeraient dans le mamelon ou dans le voisinage de l'aréole du sein : pour GROS elles seraient plus volontiers orientées dans le sens des galactophores. Personnellement leur disposition distale mamelonnaire n'a été observée qu'une fois, leur disposition orientée nous est apparue 3 fois, encore que ces trois cas aient correspondu à une forme évoluée de cancer avec explosion des calcifications au voisinage d'un tracé galactophorique supposé. On peut imaginer qu'à un stade plus précoce, leur disposition soit plus franchement linéaire. Dans un cas de DESPREZ-CURELY (fig. 3) un amas distal à 8 cm en profondeur de ces microcalcifications a même un aspect micro-coralliforme.

c) l'absence de calcifications n'a pas été observée par nous, mais rappelons que dans les formes évoluées de gros cancers diffus (fig. 4) l'augmentation des constantes peut cesser de faire apparaître les calcifications sur des documents ordinaires.

2 - EPAISSISSEMENT GALACTOPHORIQUE :

C'est un signe de valeur qu'il soit isolé ou conduise à un foyer tumoral éloigné ; il s'agit soit d'un épaississement tubulaire faisant suite au mamelon (fig. 3) soit de boyaux parallèles épaissis (fig. 5), la rétraction mamelonnaire est conditionnée par ce processus. L'épaississement dermique est fréquent dans tous les cancers du sein aigu inflammatoire (fig. 4).

3 - L'AUGMENTATION DU CALIBRE DES VAISSEAUX signalée par les auteurs anglo-saxons (vasculary conduct aspect) ne pose pas de diagnostic avec l'épaississement galactophorique (fig. 5). Les vaisseaux augmentés de volume, tranchant sur un sein involué, ont un aspect linéaire ou sinueux de grande longueur, barrant obliquement le corpus mammae.

4 - Le volume tumoral visible inférieur au volume palpé des nodules tumoraux a été signalé. C'est un signe de cancer également équivoque dans le cadre de cette maladie de NELATON VELPEAU PAGET.

5 - LA GALACTOGRAPHIE.

Rappelons que toute tentative de cathétériser un galactophore normal reste vaine. Sur 300 galactographies, de tout recrutement, seuls trois cas de maladie de NELATON VELPEAU PAGET nous ont permis une galactographie de principe, en dehors de tout écoulement. L'un des 3 comportait une sérosité due à la lésion cutanée. C'est dire combien l'orifice galactophorique, en général virtuel, se trouve du fait de l'atteinte épidermique, décapé et accessible. Dans un premier cas, la lésion largement microcalcifiée existait au bout du cathéter, ne permettant pas de dessin galactophorique (syndrome de l'aiguille bouchée). Dans un second cas, la lésion microcalcifiée un peu plus distante, se trouvait rejointe par un galactophore non dilaté, mais buttant sur elle (fig. 6 et 7). L'arrêt brusque comportait un aspect en main ouverte. Dans le 3e cas, (évolution suivie depuis 4 ans) le sinus lactifère distal était largement dilaté, se divisant ensuite en boyaux réguliers, mais sinueux élargis à leur tour, puis en galactophores tertiaires, de taille voisine de la normale, mais étirés, cassés, en branches d'arbre mort, enfin stoppés au voisinage des plages microcalcifiées à la limite de la visibilité.

Si l'étirement, la désorientation, l'aspect cassé se rencontrent dans l'hyperplasie épithéliale, les galactophorites involutives l'aspect de branches stoppées doit faire rechercher des calcifications à la loupe, quitte à reprendre des clichés avec des constantes différentes.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES SIGNES RADIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE NELATON VELPEAU PAGET

I - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES CALCIFICATIONS :

a) Formations bénignes :

. La galactocalcose sénile : tracé en rail des deux parois d'un galactophore, en général isolé. Quand ils sont plusieurs, ils sont en petit nombre ou ramifiés comme les branches d'un arbre.

. La galactocalcose des artérites diabétiques plus fréquentes qu'on ne pouvait l'imaginer au niveau du sein depuis que la radiographie mammaire se développe ; l'atteinte diabétique dans un contexte clinique évident se caractérise par des calcifications donnant un tracé en pointillé ou à larges tirets sur l'ensemble ou tout au moins une grande partie des galactophores (fig. 8).

. Adenosing-fibresis : diagnostic un peu inusité, franchement très difficile ; un semi limité de microcalcifications au sein d'une tumeur ferme, solide après ponction, à l'âge intermédiaire de la femme. C'est en général une découverte d'anatomo-pathologie, un rassurement inespéré. A notre point de vue il n'est presque jamais possible radiologiquement d'exclure la sanction chirurgicale.

. Calcifications après l'allaitement ou après certains engorgements mammaires (fig. 9).

- en général bilatérales mais pas toujours, elles sont très embarrassantes en ce qui concerne le diagnostic différentiel évoqué, celui de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET : en effet, elles sont souvent intra ou juxta mamelonnaires, ce que l'on avait reconnu comme un signe de valeur de cette maladie. On pourrait dire qu'elles sont plus grosses que dans la maladie de NELATON VELPEAU PAGET moins linéairement disposées, il s'agit de finesses de lecture, inaccessibles en dehors d'une habitude éprouvée. Notons surtout l'écueil à éviter de ne pas chercher involontairement une évocation pragmatique de maladie de NELATON VELPEAU PAGET quand on découvre cliniquement de surcroit une croûtelle mamelonnaire due à ces écoulements parfois intarissables. La notion d'âge sera d'un apport utile.

. La calcification des adénomes et des kystes, citée pour mémoire avec leur aspect de grenaille dans le premier cas, de pointillé cerclé dans le second.

. Syndrome de Léonie de FERGEOL, héroïne de BARBET D'AUREVILLY. L'école de JEAN BERNARD a distingué certaines anémies hypochromes chez des femmes jeunes, masochistes, se lardant les seins de coups d'aiguilles. Ceci nous donnerait l'explication de certaines calcifications découvertes chez des femmes jeunes sans allaitement, sans traumatismes avoués et pour lesquelles nous n'avions jusqu'alors pas d'explication.

. Traces de pommade à l'oxyde de zinc parfois situées de façon préférentielle près du mamelon, incrustées dans les replis de celui-ci : il s'agit de calcifications apparaissant intra-mammaires par simple projection ; entre les faces et les profils, il est bien rare que l'une d'entre elles affleurant le derme n'explique toutes les autres (fig. 10).

b) Formations malignes

. Grosses calcifications des cancers évidents disposées en aiguilles cristallographiques mais ici le cancer est de grande taille avec réaction spiculaire du tissu conjonctif voisin, soit disposition en cristaux de sel marin de certains cancers diffus où la clinique est évidente.

. Les calcifications de tous les cancers intra-galactophoriques et aussi de toutes les tumeurs villeuses dont la transformation maligne est formellement contingente sont indifférenciables de celles de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET.

2 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MASSES TUMORALES

L'âge de ces malades, la vacuité optique de leurs seins rendent toute formation maligne tranchant plus nettement sur l'involution de nécrose adipeuse et par voie de conséquence plus facilement repérable. Personnellement, nous n'avons jamais observé de maladie de NELATON VELPEAU PAGET sans calcifications, ce qui n'est pas le cas pour d'autres auteurs. Pour ce qui est de la vacuité optique du sein, il est à noter que seule la dystrophie sclérokystique de la maladie de RECLUS-TILLAUX fournit une prolongation de la densité du corpus mammae même à 45-50 ans et même plus tard. Nous n'avons jamais eu à observer la maladie de PAGET au cours de la maladie de RECLUS. Sur le plan théorique, force est de reconnaitre que radiologiquement l'élévation des constantes utilisées pour pénétrer un sein dense risque de faire disparaitre les microcalcifications.

3 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES GALACTOPHORITES RETRACTANTES DU MAMELON

Il s'agit presque toujours de cancers minuscules, même très distaux par rapport au mamelon et difficiles à mettre en évidence.

Dans le cas de non malignité, rarissimes sont les rétractions vraies du mamelon. Il s'agit le plus souvent de fausses ombilications avec des mamelons fendus en bonnet de police et louchant légèrement. Ils sont en rapport soit avec des phénomènes inflammatoires (trois kystes infectés dans notre statistique) par ailleurs un lipôme entouré de sclérose a pu être incriminé une ou deux fois.

4 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES GALACTOPHORITES

Les galactophorites non tumorales décrites ailleurs ne seront pas envisagées ici. Les galactophorites tumorales bénignes : papillomes adénofibromes forment des images lacunaires au sein de boyaux dilatés, uniques ou nombreuses. Les formes intermédiaires (papillomatose diffuse, formations villeuses diffuses) ont un aspect assez reconnaissable avec des encoches marginales s'étendant parfois jusqu'au plan prépectoral. Elles s'accompagnent parfois de microcalcifications rejointes par l'injection.

L'hyperplasie épithéliale, autre forme de transition avec le cancer peut tout simuler : simple désorientation décrite plus haut, mais aussi bouchons de détritus pseudo-tumoraux.

Les cancers intra-galactophoriques encore limités au galactophores simulent l'hyperplasie épithéliale à gros débris, flou d'un arrêt dans une relation. Ceci n'a pas été rencontré dans la maladie de NELATON VELPEAU PAGET.

Le profil des galactophorites de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET reste équivoque. Au début le galactophore est malade à bas bruit, ne donne pas d'écoulement, ou celui-ci minime est mis sur le compte de la lésion cutanée.

Si l'infection est possible, elle même a une plage muette qui doit faire rechercher des microcalcifications.

Enfin, nous rappellerons les galactophorites épiphénomènes : un tracé galactophorique banal à distance d'un cancer souvent profond et glandulaire (4 cas personnels). En l'absence de lésion cutanée du mamelon, il s'agissait de femmes jeunes et nous sommes hors du sujet. Force est de rappeler la variabilité de tous les processus mammaires.

En conclusion du diagnostic radiologique de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET.

- la notion d'une lésion cutanée minime doit faire rechercher au prix de toutes les ressources techniques les plus modernes, une lésion intramammaire, bien peu souvent orientée par la clinique, et très fréquemment microcalcifiée.

- la galactographie outre sa facilité hors tout écoulement (signe positif de valeur) conduit souvent à une plage muette où les microcalcifications pourraient n'être pas apparentes à une première lecture, parce que l'on trouve mieux à ce que l'on sait devoir chercher.

Figure 1 -

Epaississement des éléments rétro-mamelonnaires avec un semis de microcalcifications.

Schéma explicatif de la figure 1

Figure 2 -
Galactophores distaux dilatés. Les galactophores profonds sont dérorientés et étirés - Sur ce profil dans la région rétro-mamelonnaire supérieure, ils sont brusquement stoppés au voisinage d'une plage muette parsemée de microcalcifications.

Figure 3 - Mamelon effacé avec un boyau sous-mamelonnaire conduisant, à 8 cm en profondeur, à un amas de calcifications ponctuées et coralliformes.

(Collection DESPREZ - CURELY)

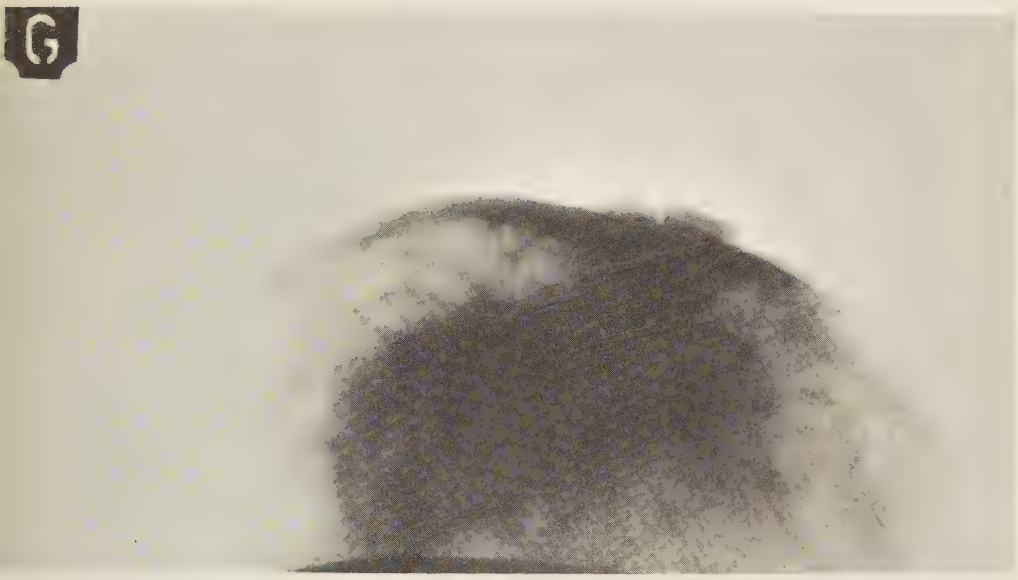

Figure 4 - Elargissement et caractère tomentueux du mamelon. Epaississement dermique. Distension bulleuse du sous-derme. Cancer diffus profond.

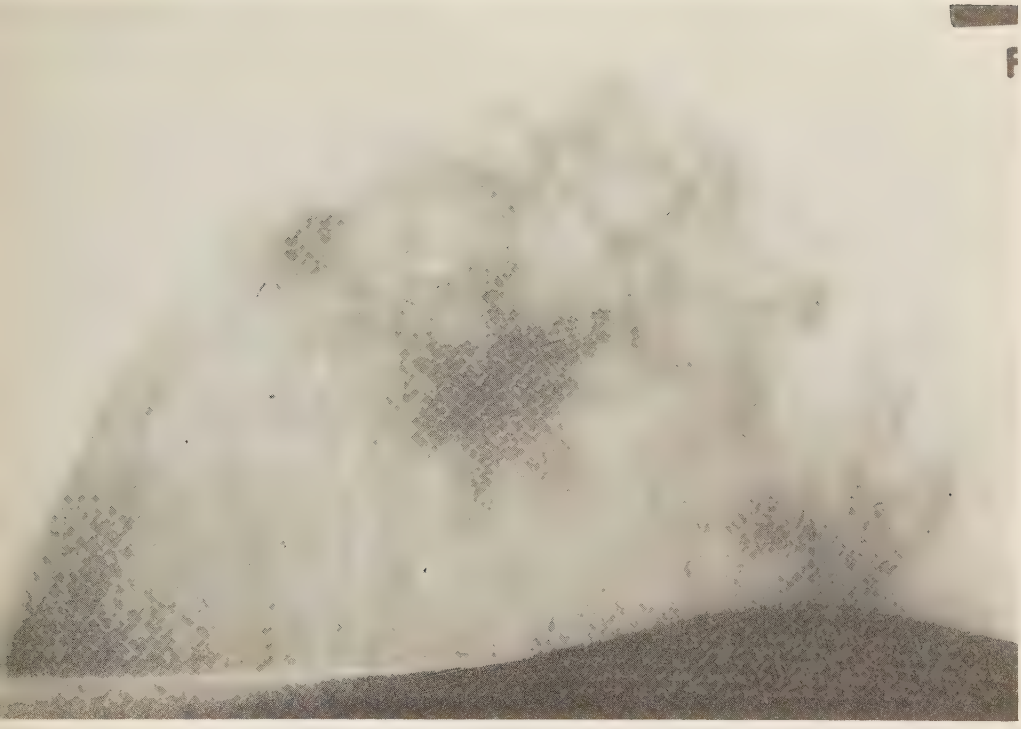

Figure 5 - Mamelon rétracté, En profondeur deux plages stellaires de taille inégale microcalcifiées. Une grosse calcification isolée. Quatre vaisseaux augmentés de volume.

Figure 6 - Rétractation du mamelon avec, en profondeur, un réseau microcalcifié anarchique.

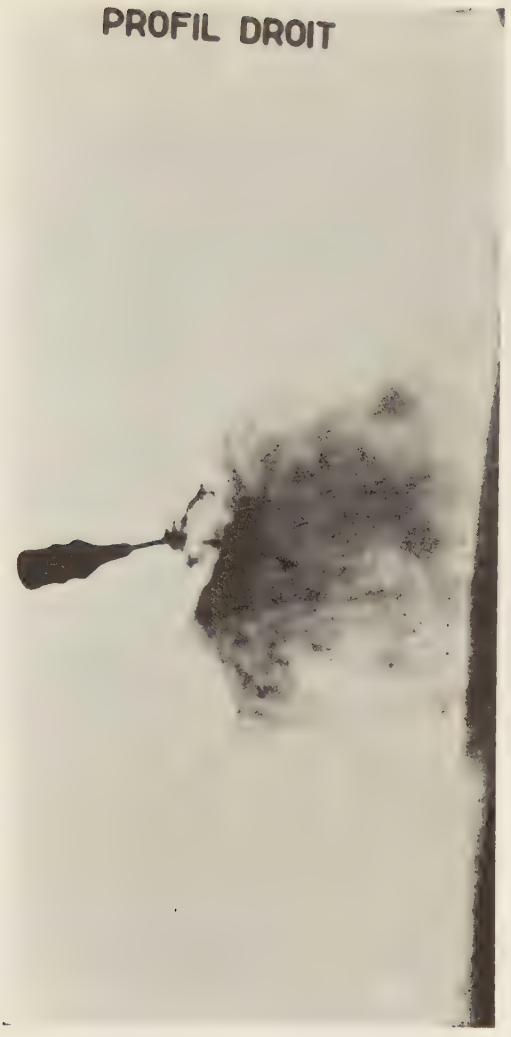

Figure 7 - La galactographie de profil montre un arrêt brusque en "main ouverte" en face d'une plage calcifiée.

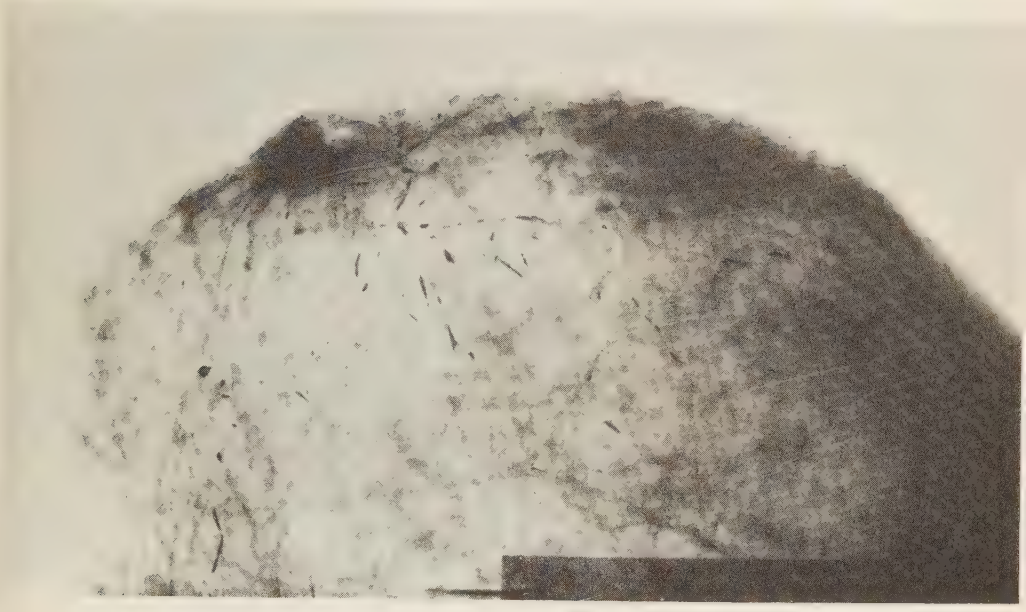

Figure 8 - Artérite diabétique.
Aspect linéaire diffus.- Gros vaisseaux visibles également.

Figure 9 - Calcifications de l'allaitement plus grosses, plus diffuses, moins anarchiques.

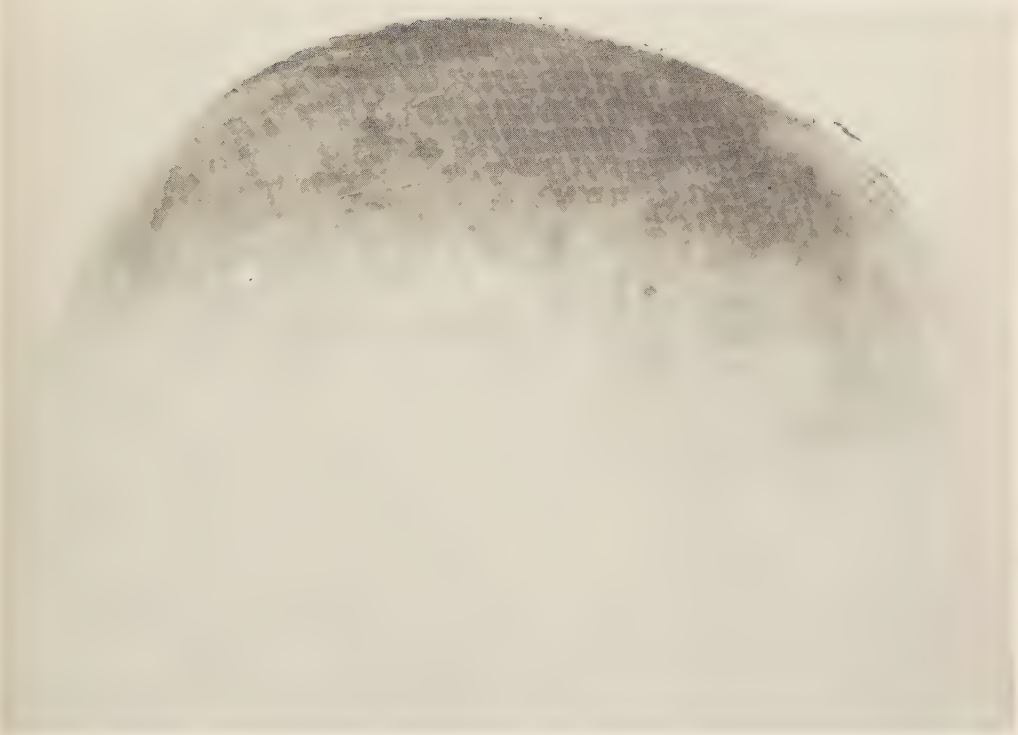

Figure 10 - Incrustations cutanées de pommade à l'oxyde de zinc.

ETIOPATHOGENIE

Les premières descriptions cliniques, de NELATON, de VELPEAU, de PAGET mentionnent une lésion eczématiforme du mamelon précédant l'apparition d'un cancer profond.

Depuis, les examens complémentaires - histologie et radiologie - sont venus montrer l'importance d'une néoplasie profonde contemporaine de l'élément cutané.

Devant ces deux ordres de faits - dermatose et cancer profond - trois grands types de théorie ont pu être soutenus :

- pour certains, il s'agit d'un cancer épidermoïde présentant un glandulotropisme,
- pour d'autres, le cancer est d'emblée glandulaire et il est doué d'un dermatotropisme responsable des lésions cutanées,
- enfin d'autres, ont soutenu la thèse d'une concomitance d'un épithélioma glandulaire et épidermique.

Parmi les défenseurs de la thèse d'un cancer épidermoïde glandulotrope, trois courants d'opinion se sont manifestés. PAGET d'abord, puis à sa suite BUTLIN LAWSON, MORRIS, DURRING, WILH et UNNA se prononcent pour une théorie que l'on peut appeler d'irritation de l'épiderme.

Pour eux, la lésion cutanée non cancéreuse est primitive et provoque par irritation la prolifération de cellules galactophoriques qui deviennent alors cancéreuses.

Pour d'autres tels KARG, TOROK, MATZENAUER, la maladie de NELATON VELPEAU PAGET est en fait un cancer de l'épiderme d'emblée. Le point de départ est un cancer intra-épidermique.

C'est secondairement que ce cancer in situ va coloniser les galactophores.

Mais le grand défenseur de la théorie d'un cancer épidermoïde glandulotrope reste DARIER. Pour lui la maladie de NELATON VEL-

PEAU PAGET viendrait d'une ségrégation de certaines cellules germinatives qui, à un certain moment, présentent une viciation du processus normal de maturation : "c'est la kératinisation qui fera aboutir aux aspects de cellule cancéreuse de PAGET" (DARIER).

Pour aussi séduisantes que soient ces théories, et tout principalement celle de DARIER, il faut reconnaitre que l'évolution clinique va à l'encontre de la théorie d'un cancer épidermoïde glandulotrope.

En effet, non traitée la maladie de NELATON VELPEAU PAGET aboutit à l'efflorescence d'un cancer du sein classique - que rien ne distingue des autres cancers du sein.

L'on y trouve les mêmes signes cliniques, les mêmes métastases. L'on y applique la même thérapeutique chirurgicale, très souvent la mammectomie suivant la technique désormais classique de HALSTED.

Rien n'évoque un épithélioma cutané, ce qui affaiblit d'autant l'hypothèse d'un cancer cutané pronée par DARIER.

Même sur le plan histologique, il n'a jamais été vu dans le derme de cellules de DARIER PAGET, après effraction de la basale. Ainsi il nous semble difficile désormais d'accepter une telle hypothèse, en dépit des noms glorieux qui l'ont soutenue.

La thèse d'un cancer glandulaire, doué d'un épidermotropisme regroupe deux grands courants d'idées.

Depuis que BLOODGOOD a décrit le comédo-carcinome, de nombreux anatomo-pathologistes assimilent cette néoplasie avec la maladie NELATON VELPEAU PAGET.

Il est de fait qu'il existe une grande similitude histologique entre ces deux maladies.

Mais à cette ressemblance anatomique s'oppose l'étude clinique:

Le comédo-carcinome atteint des malades plus jeunes que la maladie de NELATON VELPEAU PAGET.

Surtout l'évolution des deux affections est très différente : longue, traînante même, dans la maladie de NELATON VELPEAU PAGET, elle est rapide par contre, voire galopante dans le comédo-carcinome.

Même sur le plan histologique, il apparait quelques différences. HURIEZ insiste sur le fait que dans le comédo-carcinome tous les galactophores supérieurs sont libres, ce qui n'est que contingent dans la maladie de NELATON VELPEAU PAGET.

L'on ne peut nier, certes, qu'il s'agit de deux maladies voisines, mais en aucun cas identiques. De même, il semble difficile d'admettre que l'une de ces maladies découle de l'autre.

En 1927, MUIR proposait une autre interprétation étiopathogénique. Pour lui, la maladie de NELATON VELPEAU PAGET est un épithélioma des galactophores supérieurs d'un type particulier, d'origine multicentrique. L'interprétation d'INGLIS est semblable, à cette différence que pour lui l'origine est unicentrique.

Cette hypothèse repose surtout sur l'existence de maladies de PAGET histologiques dans quelques cas d'épithéliomas intra-galactophoriques. Cependant il est impossible par le seul examen histologique de mettre en évidence le point de départ du cancer.

Or nous l'avons vu, l'aspect clinique de la lésion cutanée, est variable, évolutive, prend des formes diverses et peut atteindre des proportions considérables. En particulier, il existe dans la littérature, des formes où la lésion eczématiforme débordait de beaucoup le mamelon (voir pour exemple le cas rapporté par Y. BUREAU).

Dès lors, il parait difficile d'expliquer par la seule migration intra-galactophorique de cellules néoplasiques, des lésions cutanées aussi importantes, débordant extrêmement les pores galactophoriques.

Sans nier nullement l'importance du cancer galactophorique, dont la mammographie, la galactographie et l'examen anatomopathologique prouvent l'existence, il faut admettre que la maladie de NELATON VELPEAU PAGET COMPORTE UN PARAMETRE DE PLUS.

Ainsi peut s'expliquer l'idée préconisée par EVANS, et qui admet la concomitance d'épithéliomas épidermique et glandulaire.

Les lésions de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET, pour EVANS sont des proliférations malignes distinctes, bien qu'en relation.

Ces lésions se développent de façon autochtone dans l'épiderme et les galactophores - quelle que soit la taille de ceux-ci. L'une ou l'autre de ces localisations pouvant précéder l'autre.

Cette hypothèse d'EVANS a été renforcée par les études embryologiques de GESCHIKTER. Pour cet auteur les cellules de DARIER PAGET sont dérivées de l'épiderme ectodermique qui provient de l'ébauche mamelonnaire, et non pas de l'épithélium mammaire fonctionnel qui lui, provient des bourgeons mammaires primitifs. Les uns et les autres, dérivés du même ectoderme ne diffèrent que par des étapes successives de maturation (deuxième et sixième mois selon POIRIER).

Dans une telle hypothèse, les cellules néoplasiques prendraient naissance soit dans l'épiderme du mamelon, soit dans les canaux galactophores supérieurs, soit plus volontiers encore, à la jonction des deux.

Quels que puissent être les arguments positifs et négatifs histologiques à l'appui de cette thèse, l'étude clinique et radiologique, s'accordent en sa faveur.

Deux cas cliniques, auxquels nous nous sommes déjà référés, sont particulièrement illustratifs :

- le cas publié par DUPERRAT et collaborateurs, où il n'existait pour le dermatologue qu'une lésion à minima : une croûtelle d'environ 30 mm2 de surface et où la mammographie montre un important cancer profond. (Fig. 3).

Il s'agit là d'une authentique maladie de NELATON VELPEAU PAGET qui a reçu sa preuve histologique mais où il existe une nette disproportion entre les deux lésions ; cutanée et glandulaire.

- le cas rapporté par BUREAU et collaborateurs où la lésion dermique, du fait d'une longue évolution atteignait une impressionnante dimension (12 cm de diamètre environ). Certes il existait dans la profondeur du sein plusieurs noyaux assez volumineux et de consistance très dure. Mais ici le rapport de proportion était en faveur de la lésion cutanée par rapport au cancer glandulaire.

Même sur le plan historique, l'on peut tirer quelques arguments en faveur de cette thèse.

Si pour PAGET la maladie se présentait comme une dermatose précédent d'environ deux ans un cancer profond du sein, THIN sept années plus tard, pensait que le carcinome profond était antérieur à la dermatose.

Comment dans ces conditions faire dépendre une lésion de l'autre ?

Comment donner la préséance à la peau plutôt qu'au galactophore ou inversement ?

Sur de courtes lignées statistiques, on peut penser que l'un précède l'autre, que l'importance de la lésion plaide en faveur de telle ou telle origine.

Mais en reprenant de nombreuses observations, il apparait une disparité entre les deux lésions.

La peau et la glande sont toujours atteintes. C'est le seul argument positif que l'on puisse tirer. Les deux lésions évoluent lentement en règle, mais indépendamment l'une de l'autre, et la classification que nous avons donnée n'est qu'une classification clinique.

Les deux lésions existent d'une manière concomitante et le jour où le diagnostic sera posé, suivant la rapidité de l'évolution,

soit de la lésion cutanée, soit de la lésion galactophorique, l'on sera tenté de donner plus d'importance à l'une d'elle - ce qui correspondra effectivement à la réalité clinique - mais cela en aucun cas n'autorise à croire que l'une dépend de l'autre.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE NELATON VEL.PEAU PAGET

Dans le cas de lésions évoluées, le traitement reste celui des cancers du sein ; "HALSTED" et couverture irradiationnelle.

Dans le cas de lésions minimes, la radiographie est un guide précieux pour inventorier la topographie et l'extension des lésions. En effet, compte tenu que les lymphatiques du mamelon sont drainés par la chaine mammaire interne (CORDIER et J. REGNIER) ceux-ci devraient être curés systématiquement, pour la lésion mamelonnaire, les lymphatiques axillaires l'étant pour l'importance de la lésion intra-mammaire.

Dans le cas fréquent de refus de l'intervention de HALSTED avec sacrifice des pectoraux par la patiente, la discussion thérapeutique des modernes pourrait se partager.

- entre la mammectomie totale extra capsulaire qui perd beaucoup de son intérêt en raison de l'exérèse complémentaire du mamelon
- et la mastectomie avec curage ganglionnaire.
- complétée par une cobaltothérapie de couverture.

Dans le cas de notre observation privilégiée, la tumorectomie avec mamelonnectomie sans curage, sans irradiation, imposée par la malade au prix de négociations que l'on imagine, reste satisfaisante en raison de l'évolutivité très lente chez elle, et du recul de 5 ans surveillé radiologiquement, mais comporte une hypothèque d'une responsabilité insoutenable.

CONCLUSION

Au terme de notre étude clinique, anatomopathologique puis radiologique, le chapitre de tentative de dissociation étiopathogénique de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET a pu paraitre en soi emprunt de caractères conclusifs.

Ces notions théoriques sur l'unicité ou la diversité de la double polarité néoplasique, cutanée mamelonnaire et galactophorique pour passionnantes qu'elles soient sont spéculatives. Il s'agit en réalité de deux tissus ectodermiques.

Sur le plan pratique de l'efficacité, on débouche sur la reprise des deux affirmations suivantes qui ne seront jamais assez répétées : la maladie de NELATON-VELPEAU-PAGET est un cancer du sein et cette néoplasie mammaire est peu évolutive dans la majorité des cas, souvent même à long terme.

Nous apportons les éléments suivants : sur un matériel personnel de 20.000 dossiers mammaires dont 300 galactographies et, précisons le, d'origine non orientée sur le plan carcinologique, nous n'avons découvert en moyenne qu'un cancer sur cinq. Pourquoi dans ces conditions n'avons-nous que cinq cas de maladie de NELATON VELPEAU PAGET présentables parce que complètes ? Quelles sont les alternatives des écueils rencontrés ?

Dans une majorité de cas la lésion palpable dominant la scène n'avait pas conduit à la découverte clinique de la lésion cutanée minime au besoin dissimulée dans les replis de certains mamelons, et par voie de conséquence le diagnostic radiologique commandant l'urgence chirurgicale, le complément d'investigation mamelonnaire resta néant sur le plan de l'anatomopathologie. Dans d'autres cas, la lésion cutanée fut bien intégrée comme signal symptôme mais son produit confié à une décision anatomopathologique non entrafnée. Enfin nombreux encore sont ceux qui, même sur des critères radiologiques formellement positifs, refusent une sanction qui leur parait disproprotionnée eu égard au drame féminin qu'il déchaine.

Pour l'évolutivité essayons de ne retenir pour preuves que les éléments d'une de nos observations privilégiées :

- une évolution sur dix ans
- une intervention différée de quatre ans malgré la biopsie formelle, et la conduite du dossier par un dermatologue éminent
- une mamelonnectomie à peine élargie conduite par une mammographie et une galactographie topographiquement précises
- enfin une anatomopathologie concluante

Il y a bien là la preuve que même en regard de la notion du temps perdu, si habituelle en carcinologie, une décision bien conduite permet de rattraper ce temps perdu.

Pour une équipe entraînée, l'impératif double de sanction cytologique et radiologique dans la foulée même d'un examen clinique soigneux, permet d'envisager de sauver les malades et même de sauver leur sein.

C'est dans le cas précisément de la maladie de NELATON VELPEAU PAGET prise à son début que la mammectomie sous cutanée (ou sous graisseuse) avec exploration ganglionnaire axillaire, même discutée pour d'autres cancers du sein, permettrait de couvrir le risque oncologique avec un pourcentage raisonnable de succès et de non mutilation.

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

G. BROUET

Vu le Recteur de l'Académie
de Paris

J. ROCHE

Vu le Président
de Thèse

VIC. DUPONT

BIBLIOGRAPHIE

ABOUMRAD - HORN et FINE
Cancer mammaire lipido secrétant. Rapport d'une observation avec association de maladie de PAGET du mamelon.
CANCER : avril 1963 - 16 n° 4

ADAIR F.E.
Les écoulements sanglants du mamelon et leurs relations avec les cancers du sein
Ann. of Surg. 1930 - 91

ADAMSONS K et REISFIELD D
Observations à propos de la migration intradermique de la cellule de PAGET
Amer. J. of Obst. and Gynec. 1964 - 90 - n° 8

ALBERTINI (Von)
Contribution à la maladie de PAGET
Schweiz med. Wschr. 4 septembre 1943 - 73 n° 36

BAUDRY M. et coll
Maladie de PAGET du sein
Bull. Soc. Franç. Derma. juin-juillet 1961 - 68 n° 3

NAZHENOVA et KHAKHANASHVILI
Maladie de PAGET en tant que forme de cancer des canaux galactophores
Khirourguia (MOSCOU) 1966 n° 5

BERNHARD G.M.
Maladie de PAGET. Discussion clinique et rapport de 3 cas.
Ann. Surg. Juin 1966 - 163 n° 6

BLOODGOOD J.C.
PAGET's disease of the female nipple a preventative disease, curable in this early stages, a study of 30 cases.
Arch. Surg. 1924 - 8 - 461

BONTKE E.
Considérations comparatives sur la maladie de PAGET au niveau du sein et de la vulve.
Geburtsch. Frauenl. Sept 1958 - 18 - n° 9

BRAUNBEHRENS H.
La radiothérapie de la maladie de PAGET du sein chez la femme
Radiol. Clin. Juillet 1953 - 22 - n° 4

BRAUN-FALCO et RATHIENS B.
Histochemische Untersuchungen Uber lokalisation und grosse des Bersteinsaüre dehydrogenase aktivitat bei Morbus PAGET, Basaliem un spinocellularem carcinom.
Arch. Dermat. Syph. 1955 - 199.

BURDICK C., RINEHART R.M., TERUO MATSUMOTO - O'CONNEL TL et HEISTERKAMP C.W.
Adénome du mamelon et maladie de PAGET chez l'homme
Arch. Surg. Nov. 1965 - 91 - n° 5

BUREAU Y., BARRIERE H., GHINÆRD R., LITOUX P. et BUREAU L.
Maladie de PAGET du sein, d'évolution prolongée et ayant atteint une dimension exceptionnelle.
Bull. Soc. Franç. Derm. Juillet août 1964 - 71 - n° 4

BUTLIN H.T.
Proc. Roy M. et Chir. Soc.
London 1876 - 8 - 37.

CAILLIAU, JAUSION et SOMIA
PAGET's disease, limitis plastica with mammary metastase simulating PAGET'disease case.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. Fev. 1941 - 48.

CARCASSONNE F., TEMIME P. et BONNEAU H.
Un cas de maladie de PAGET strictement localisée au bout du sein. Etude cytologique et histologique.
Bull. Soc. Franç. Derm. Janv. Mars. 1962 - 69 - n° 1.

CARRASCO C.O.
PAGET disease, participate of external folliculare sheath in epitheliomatous dyskeratinisation.
Amat. Juin 1944 - 3.

CEELEN W.
Uber den PAGET Krebs
Derm. 1952.

CHEATLE G.L.
PAGET's disease
Brit. J. Surg. 1923 - II

CHMELEV I.W.
Maladie de PAGET du sein
Khirourguia (MOSCOU) 1957 n° 5

CIVATTE A.
Un cas de maladie de PAGET de l'aisselle avec cancer
Bull. Ass. Fr. pour l'étude du cancer 1928 - 17.

COHN L.C.
PAGET disease of the female breast.
Arch. Surg. 1937 - 34

COLCOCK B.P. and SOMMERS S.C.
Prognosis in PAGET disease of the Breast
S. Clin. North Amer. Juin 1954 - 34.

CONGDON G.H. et DOCKERTY M.B.
Les lésions malignes du mamelon autres que la maladie de PAGET
Surg. Gy. Obst. Août 1956 - 103 - n° 2

COSTELLO C.J.
Cancer du sein et maladie de PAGET
Arch. Surg. Nov. Déc. 1945 n° 4

COVARRUBIAS
Enfermedad de PAGET
Bol. Soc. Chir Chile Juil. 1947 - 23.

CYRIL and CASTELLO
Breast Cancer and PAGET's disease of the breast
Publi. Amer. Med. Assoc. CHICAGO 1945.

DARIER J.
Sur une nouvelle forme de psorospermose cutanée, la maladie de PAGET du mamelon.
Compte rendu Soc. de Biol. Ser. 1889 - 9 n° 1.

DAVID H.
Thèse Méd. Toulouse n° 8 - 1938

DESAIVE P. et RETZ H.
A propos de la succession, sur le même sein, ou sur l'un et l'autre sein, d'un épithélioma glandulaire et d'une maladie de PAGET.
Arch. Chir. Belg. Nov. 1959 - 58 - n° 8

DESPREZ - CURELY J.P. et BOURDON R.
La radiographie du sein dans la maladie de PAGET
Gaz. Med. de France 15 Janvier 1968 - 75 - n° 2

DESPREZ-CURELY J.P. de SABLET M. et MASCARO J.M.
Stade ultra précoce du cancer de PAGET du mamelon
Bull. Soc. Franç. Derm. Sept. Nov. 1968 - 73 - n° 5

DERIU F. et PICINNO A.
Cytologie des affections néoplasiques du sein
Gaz Int. Med. Chir. 1956 - 61 - n° 21

DEVINE J.W. and THORNHILL T.M.
PAGET's disease of the nipple
Virginia Medical monthly (RICHMOND) 1958 - 83 - 7

DOBBEVITCH S.
Contribution à la maladie de PAGET du sein
Thèse Paris 1926.

DOCKERTY M.B. et HARRINGTON S.W.
Maladie de PAGET du mamelon au stade préclinique
Surg. Gyn. Obst. Sept 1951 - 93 - n° 3

DUPOUY
Maladie de PAGET. Evolution, pronostic, traitement.
Thèse Bordeaux 1950.

DUTRA F.R.
Maladie de PAGET du sein. Méthode simple de diagnostic cytologique.
JAMA 7 mars 1966 - 195 - n° 10

DUVERNE J. , BONNAYME R. et MOUNIER H.
Maladie de PAGET du mamelon et de la paroi thoracique.
Métastase vertébrale deux ans après le traitement.
Bull. Soc. Franç. Derm. Août Oct. 1957 n° 4.

EISEN M.J. et TAFT R.H.
Diagnostic cytologique d'un cancer du sein associé à une maladie de PAGET incipiens du mamelon.
Cancer. Janv. 1951 - Vol. 4

ESPAILLAT G.A.
Contribution à l'étude radiologique du sein normal et pathologique.
PARIS - Arnette 1933.

EVANS R.W.
Aspects histologiques des tumeurs
1956.

FEGIZ G. et LEGGERI A.
La malattia di PAGET della mamella.
Giornale It. Di chirurgia Napoli. Janvier 1957 - 13 n° 1.

FRIEDRICH H.W.
Maladie de PAGET chez l'homme
Zbl. chir. 4 Août 1956 - n° 32

FRISCHBIER H.J. et KARCHER K.H.
L'importance des radiographies dans la maladie de PAGET du sein chez la femme.
Med. Klin. 8 déc. 1961 - 56 - n° 49.

FRASER J.F.
Maladie de Bowen et maladie de PAGET du mamelon
Arch. Derm. et Syph. 1928 - 17

FRUHLING L. et WEIGEL
A propos d'un cas de maladie de PAGET pédiculée du mamelon
Dermatologica Oct. 1944 - 90 - n° 4

GERSHON - COHEN J. INGLERY H. et HERMEL M.N.
Calcifications dans les affections secrétoires du sein
Am. J. Roentg. Juillet 1956 - 76

GHIRON V.
Die due tumori rari della mammella.
Malattia di PAGET e perithelioma Tumori
1926 - 12.

GMEINDER A.
Etude du sexe chromatinien dans la maladie de PAGET du sein.
Hautarzt Juil. 65 - 16 - n° 7

GONIN R.
Maladie de PAGET du mamelon et carcinome mammaire.
Revue Med. Suisse Rom. 25 sept 1946

De GRACIANSKY P. et PLAINFOSSE
Maladie de PAGET du mamelon
Rev. du Praticien 1er mai 1956 - 6 - n° 13

GRICOUROFF G. et TAILHEFER A.
Néoplasmes mammaires et péri-mammaires.
E.M.C. Gynécol. 870 AI0

GROS Ch.
Les maladies du sein
Masson Editeurs 1963

GROS Ch. et LEGAL Y.
Radiologie de la maladie de PAGET du sein
Journal Radiol. Electrol. Nov. 1967 48 - n° II

GUEROULT B.
Les cancers doubles du sein
Thèse Paris 1941

GESCHICKTER C.F.
Diseases of the breast -
Leppincott 1948.

HALPRIN K.M.
Un signe cutané pour le cancer du sein. Maladie de PAGET du mamelon
JAMA 12 juin 1967 - 200 - n° II

HANDLEY W.S.
On PAGET's disease of the nipple
Brit. J. Surg. - 7 - 183.

HARTKOPF W. et SEILER G.
Contribution à la maladie de PAGET du sein
Chirurg. Mars 1951 - 22 - n° 3

HELMAN P. et KLIMAN M.
La maladie de PAGET du mamelon
Brit. J. Surg. (Bristol) Mars 1951 - 43 - n° 181.

HERZBERG J.J.
Uber den morbus PAGET
Manbarzt Fev. 1955 - 6.

HURIEZ Ch., BENOIT M., AGACHE P. et THOREUX M.
La maladie de PAGET mammaire et ses localisations extra-mammaires
10e Congrès de Derm. Syph. de langue française. Alger 1959.
In Epithéliomas cutanés.
Masson Editeurs Paris 1961.

INGLIS K.
PAGET's disease of nipple, with special reference to changes in ducts.
Amer. Journal Path. 1946 - 22.

JACOBAEUS H.C.
PAGET's disease und sein Verhältniss zum Milchdrüsen Karzinom.
Virchows Arch. F. Patho. Anat. 1904 - 28.

JOHNSON N.
PAGET's disease of nipple
Australian P. New Ecaland Surg. 1952 - 22.

JONQUIERES EJ., GRILLO A. et MELAMED A.J.
Maladie de PAGET du mamelon. Considération sur son traitement
Semana Med. 19 Oct. 1950 - 57 - n° 2962

JOPSON J.H. and SPEESE J.
PAGET's disease of the nipple and allied conditions
Am. Surg. 1915 - 62.

KATTSIN U.V.
Maladie de PAGET du sein chez l'homme
Voproso oncologgi - oulan onde 1957 - 3 - n° 6

KAUFMANN J.
Maladie de PAGET du mamelon
Amer. J. Surg. Août 1945 68 - n° 2.

KAY S.
Maladie de PAGET du sein
Surg. Gyn. Obst. Nov. 1966 - 123 - n° 5

KREIBICH C.
Uber die PAGET Zelle
Arc. Derm. Syph. 1931 - 163.

LAUGIER P., ELLENA V., RISOLD J.C. et BARALE T.
Maladie de PAGET du mamelon simulant une adénomatose érosive.
Bul. Soc. Franç. Derm. 1967 - 74 - n° 5.

LEBORGNE R.
Etudes anatomo-radiologiques des tumeurs intra- canaliculaires du sein.
1er Congrès Uruguayen de Gynécologie Montevideo Mars 1949.

LE GAL Y., GROS M. et BADER P.
L'adénomatose érosive du mamelon
Ann. d'anat. Path. 1959 - Tome 4 - n° 2.

LEO I.
Sub morbo di PAGET
Ann. It. Chir. 1923 - 7

LIARAS H., LUSCAN R. et CHASTANG A.
Diagnostic cytologique dans la maladie de PAGET du mamelon
Bull. Alg. Carcinol. 1952 - 5 - n° 14

LIMOUAI M.
Sur sept cas de maladie de PAGET
Gaz. Med. de France Fev. 1942 - 49 - n° 3

LINSER K.
Morbus PAGET
Derm. Wschft 1951 - 124

LOPEZ B.
Enfermedad de PAGET de la mamma
Hispales Medica Sevilla 1958 - 14 - 155

LUPPI L. et SCEBBA G.
Contributo ella istogenesi della malattie di PAGET della mamella
Revista Trimestale di scienze mediche 1958 - 9 - n° 1.

MARX R.
Signifiance of ductal sclérosis in PAGET's disease, regression of intra-ductal carcinoma.
Arch. Path. 1944 - 47.

MASCARO J.M.
Les tumeurs intra épidermiques constituées par des cellules claires. Etude particulière de la maladie de PAGET du sein et de ses formes extra-mammaires.
Sem. Hop. Paris 14 Fév. 1965 - 41 - n° 8/2

MASSON
Congrès de dermatologie de Strasbourg 1923.

Mc GREGOR J.K. et Mc GREGOR D.D.
La maladie de PAGET du sein
Surgery Av. 1958 - 45 - n° 4.

MEIROWSKY E.
Vacuoles in PAGET's disease
Exper. Med. e Surg. Mai Août 48 - n° 6

MEIROWSKY E. et KEYS S.
La cellule de PAGET, sa structure, sa présence, sa signification.
Proc. Roy. Soc. Med. 15 mars 1945 - 38.

MELOT GJ. et POTVLIEGE R.
Aspect radiologique de la maladie de PAGET du sein
Journal Belge de Radiologie 1956 - 39 - n° 2.

MERCKLEN F.P. - DUCOURTIAUX M. et MELKY G.R.
Maladie de PAGET sur cicatrice de brulure
Bull. Soc. Fr. de Derm. et Symph. 1955 - 144.

MICHALANY J.
Cancer du sein + maladie de PAGET du mamelon. Un cas sans lésion clinique de PAGET.
Hopital de Rio de Janeiro - Nuin 1962 - 39.

MICHALANY J.
Cancer du sein et maladie de PAGET du mamelon
Hospital Janvier 1951 - 39 - n° 1.

MUIR R.
PAGET's disease of nipple and its relation ships
J. Path and Bact. 1927 - 30.

MUIR R.
Observations de maladies de PAGET du sein
J. Path and Bact 1939 - 49.

NAVERRO A.
NELATON PAGET disease
Ass. Pust. Cli. Quir y cir exper. 1935 I.

NELATON A.
Les tumeurs de la mamelle
Thèse d'Agrégation Paris 1839.

NICOLAU S.G.
La cancérisation de la peau du sein dans la maladie de PAGET. Une nouvelle interprétation de son mécanisme.
Ann. Derm. Symph. Mars - avril 1966 - 93 - n° 2.

ODDO R. et MARTIN LAVAL J.
Maladie de PAGET du mamelon dégénéré au cours d'une grossesse
Gynéco. Obst. 1952 - 4. - n° 5.

PAGET J.
Disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland.
St Barth. Hosp. Report. 10 - 1874 - p87.

PAUTRIER LM.
Maladie de PAGET du sein
Arch. Derm. et Syph. 1928 - 17.

PAUTRIER LM.
Maladie de PAGET du mamelon
Dermatologica 1945 - 91 - n° 4 - 5.

PAUTRIER LM. et ULLMO A.
Maladie de PAGET du sein.
Bull. Soc. Franç. Derm. Juillet 1950 - n° 4.

PERIN L. et coll.
Maladie de PAGET du mamelon et épithélioma mammaire.
Importance de la mammographie dans le diagnostic.
Bull. Soc. Franç. Derm. 1967 - 74 - n° 5.

PERYASSU D.
Epithélioma de PAGET (Adénocancer ?)
Brasil Med. Janv. 1956 - 70 - n° 1 - 4.

POIRIER et CHARPY
Traité d'anatomie humaine
Masson Edit. Paris 1904.

QUERO R. et MASO C.
Une méthode rapide qui rend des services dans le diagnostic différentiel de la maladie de PAGET du mamelon (procédé cytologique)
J. of. Invert. Derm. Dec. 1958 - 31 - n° 6.

RESADI JJ .
Maladie de PAGET du sein
Thèse Bordeaux 1922.

REUTTER R.
Uerber PAGET krebs der mamma
Inang. Dis. Leipzig 1912.

RICH G.T., RAKOSI A. et RIMKG-VICIUS S.
Carcinoma of breast without visible or palpable lesion, small carcinoma of duct with PAGET type of lesion.
Am. Jour. Clin. Path. Juillet 1955 - 25.

ROUSSET J.
Maladie de PAGET d'allure clinique et d'aspects histologiques inhabituels.
Bull. Soc. Franç. Derm. Nov-Déc. 1951 - n° 5.

ROUSSET J. et COUDERT J.
Dermatose de PAGET du sein chez l'homme
Bull. Soc. Franç. Derm. Juin-Juillet 1957 - n° 3.

RUBENSTEIN M.W.
PAGET's disease of the male nipple and areola
Arch. Derm. et Syph. 1930 - 22

SARASON E.L. et PRIOR J.J.
Maladie de PAGET du sein mâle.
Ann. Surg. Fev. 1952 - 135 - n° 2.

SERAFINO X., MENYE P.A., QUENUM G. et CHIGNARA P.
Sur un cas de maladie de PAGET du sein apparue six ans après une hystérectomie et castration pour fibrome utérin.
Bull. Soc. Med. D'Afrique Noire - 1965 - 10 - n° 1.

SETALA K.
PAGET's disease of nipple with special reference to ist relation to dermal gland carcinomato
Arc. Path. et Microbiol. Scandinav 1949 - 26.

SICARD A., FLABEAU F. et MARSAN C.
Cytodiagnostic des écoulements séro-sanglants par le mamelon.
La Presse Médicale 1955 - 63.

SIMARD C.
La maladie de PAGET du mamelon. Cancer épidermotrope.
Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer 1930 - 10.

SINKLER W.H. et COOPER A.J.
Maladie de PAGET du mamelon chez l'homme.
Am. J. Surg. Oct. 1959 - 98 - n° 4.

SIRTORI C., VERONESI U., RABOTTI G.
Histogenesis of PAGET's disease of the nipple a report of 20 cases
Arch. Unio Inter. Contra cancrum 1955 - 2 - 3.

STEFANETTI E.
Various methods of dissemination of Pagetoid carcinoma with special respect to carcinomatous induction of epithelium covering site of durgery.
Arch. Ital. Derm. Sif. 1951 - 24.

STUMPKE G.
PAGET's disease
Zischr. F. arzt. Bild. Août 1942 - 39.

TEMIME P., BONNEAU H. STAHL A. et LEBEUF M.
L'apport des examens cytologiques dans le diagnostic de la maladie de PAGET mammaire et extra-mammaire.
Presse médicale 22 Fév. 1967 - 75 - n° 9

TEMIME P., DELORT J., BONNEAU H. et SPIRALIER J.M.
Un nouveau cas particulièrement incipiens de maladie de PAGET localisée à l'extrémité du mamelon. Intérêt confirmé de l'examen cytologique.
Bull. Soc. Franç. Derm. Janv. Mars 1963 - 70 - n° 1.

THIERREE R.A., DESPREZ CURELY J.P., HELENON Ch.
Les écoulements anormaux par le mamelon in : Mastopathies
Société Française de Gynécologie.
Masson Ed. Paris 1966.

THIN G.
Malignant papillary desmatisis of the nipple and the breast tumous with which it is foun associed.
Brit. Med. J. 1881 - I

TOKER C.
Observations sur la maladie de PAGET du mamelon
Cancer. Juillet Août 1961 - n° 4.

TORRES E.T.
Maladie de PAGET du sein (étude anatomo-pathologique)
Rev. Brasil Circ. Oct. 1951 - 34 - n° 4.

TREVES R.
Maladie de PAGET du sein chez l'homme rapport de 2 cas.
Cancer 1954.

TZANCK A. et MELKI G.R.
Cytodiagnostic de la maladie de PAGET
Bull. Soc. Franç. Dermato. Mai-Juin 1955 - 60 - n° 3.

VELPEAU A.
Traité des maladies du sein
Masson Ed. Paris 1854.

VERONESI U. et RABOTTI G.
Diagnostic cytologique de la maladie de PAGET du mamelon
Il Tumori 1954 - 40.

WAINWRIGHT J.M.
PAGET's disease of the nipple and Gye's hypothesis
Ann. J. Surg. 1927 - 3.

WARREN M., COLE et LEWIS J., ROSSITER
La maladie de PAGET du sein
Lewin Pract Surg. 1951 - V. Chap. 6.

WEST PETTIT J. et NICKEL W.
La maladie de PAGET du mamelon
Ann. of Surg. Juillet 1942 - 116 n° 1.

WIMAN L.G. et SKOGH M
Cytologie expoliative dans quatre cas de maladie de PAGET du sein
Acta. Derm. Vénéro 1963 - 43 - n° 1

WRIGHT C.B.
Maladie de PAGET
Bull. Tumor. Clin. Hist. Janvier 1946 - I.